

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри патологічної анатомії Вищого державного навчального закладу України

«Буковинський державний медичний університет»

Давиденка Ігоря Святославовича

на дисертаційну роботу Мирошніченка Михайла Сергійовича «Патологічна анатомія сечовидільної системи плодів та новонароджених від матерів з

ускладненою вагітністю», яка подана до захисту в спеціалізовану вчену раду

Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті

на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю

14.03.02 – патологічна анатомія

Актуальність обраної теми. Дана дисертаційна робота присвячена одній із найбільш актуальних тем сучасної медицини – з'ясуванню морфологічних особливостей сечовидільної системи плодів та новонароджених від матерів з ускладненою вагітністю, яка супроводжується гіпоксичними станами, інфекційним процесом. Актуальність дослідження особливо підкреслюється відомою складністю вивчення перинатальної патології, яка пов'язана зі швидким розвитком структур плоду під час вагітності та змін у новонародженого протягом першого тижня життя поза утробою матері. Дослідження морфологічних нюансів перинатальної патології потрібні сучасній медицині для розробки ефективних механізмів управління різними патологічними станами в перинатальному періоді онтогенезу людини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота Мирошніченка М.С. є фрагментами науково-дослідних робіт кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету (ХНМУ) на теми: «Патоморфологічні особливості формування плода та новонародженого під впливом патології матері» (номер державної реєстрації 0110U001805, 2010–2014 рр.) та «Вплив материнсько-плодової

інфекції на ембріогенез та фетогенез нащадків (клініко-морфологічне дослідження)» (номер державної реєстрації 0115U000987, 2015–2019 рр.).

У рамках названих наукових тем автором було особисто вивчено морфо-функціональні особливості нирок, сечоводів та сечового міхура плодів та новонароджених, які розвивалися за умов материнської прееклампсії та залізодефіцитної анемії вагітних, експериментальної гострої постнатальної гіпоксії, хронічної внутрішньоутробної гіпоксії та змішаної гіпоксії, пролонгованого материнського абдомінального інфекційно-запального процесу, спричиненого *Escherichia coli*. Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради ХНМУ (протокол № 5 від 20.05.2015 р.).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій. Представлене дослідження проводилося в п'ять етапів.

На першому етапі, використовуючи звітну документацію медичних установ за період з 2007 по 2013 рр. проаналізовані показники захворюваності та поширеності хвороб органів сечовидільної системи у дітей Харківської області, а також було надано докладну нозологічну характеристику всієї патології органів сечовидільної системи у дітей Харківського регіону за період з 2007 по 2015 рр.

Під час другого етапу за допомогою заздалегідь розробленій анкеті проведено опитування батьків, дітей ($n=663$), які у віці від 3 місяців до 16 років за період з 2012 по 2013 рр. були госпіталізовані в дитячий нефрологічний центр КЗОЗ «ХОДКЛ».

На третьому етапі з метою виведення дискримінантної моделі, що дає змогу спрогнозувати ймовірність розвитку патології органів сечовидільної системи у дітей Харківської області, було використано фактори ризику, виведені на другому етапі шляхом аналізу даних групи I (73 здорові дитини) і групи II (662 дитини з різною патологією органів сечовидільної системи). Надалі всі 662 випадки з патологією органів сечовидільної системи, з огляду на її характер, було розподілено на дві групи: групу I, до якої увійшов 291 випадок з вродженою патологією, і групу II, до якої увійшов 371 випадок з набутою

патологією. Під час порівняння груп було отримано показники, які використані для побудови моделі прогнозування ймовірності розвитку вродженої або набутої патології органів сечовидільної системи у дитячого населення Харківського регіону.

На четвертому етапі було проведено два експерименти на щурах лінії WAG. Перший експеримент стосувався моделювання високогірної гіпоксії. Під час другого експерименту було проведено моделювання підгострого інфекційно-запального процесу в черевній порожнині тварин. Контрольною групою були тварини групи I першого експерименту.

На п'ятому етапі було проведено дослідження аутопсійного матеріалу – нирок, сечоводів, сечового міхура плодів і новонароджених. Матеріал набирался під час розтинів, проведених через 5–6 годин після смерті на базі патологоанатомічного відділення КЗОЗ «Харківський міський перинатальний центр». Сформовано наступні групи дослідження: група I (група порівняння), в яку увійшло 13 плодів та 15 новонароджених від матерів з фізіологічною вагітністю; група ІА – 12 плодів та 13 новонароджених від матерів, вагітність яких ускладнилася прееклапсією легкого ступеня тяжкості; група ІБ – 13 плодів та 14 новонароджених від матерів, вагітність яких ускладнилася прееклапсією середнього ступеня тяжкості; група ІВ – 13 плодів та 13 новонароджених від матерів, вагітність яких ускладнилася тяжкою прееклапсією; група ІІА – 16 плодів та 17 новонароджених від матерів, вагітність яких ускладнилася залізодефіцитною анемією вагітних легкого ступеня тяжкості; група ІІБ – 13 плодів та 15 новонароджених від матерів, вагітність яких ускладнилася залізодефіцитною анемією вагітних середнього ступеня тяжкості; група ІІВ – 12 плодів та 12 новонароджених від матерів, вагітність яких ускладнилася тяжкою залізодефіцитною анемією вагітних.

У дисертації застосовано сучасні, адекватні поставленій меті, морфологічні методи дослідження (макроскопічні, соматометричні, органометричні, гістологічні, гістохімічні, морфометричні, імуногістохімічні, статистичні). Увесь цифровий матеріал оброблений адекватними статистичними методами.

Висновки роботи відповідають поставленим завданням дослідження і є вірогідними.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше визначені регіональні фактори ризику розвитку патології органів сечовидільної системи у дітей Харківської області. На клінічному та експериментальному матеріалі доповнені та уточнені існуючі уявлення щодо морфологічних характеристик структурних компонентів нирок, сечоводів, сечового міхура плодів та новонароджених, а також уперше виявлені особливості місцевих імунних реакцій в нирках, сечоводах та сечовому міхурі плодів та новонароджених, що розвивалися за фізіологічних умов. На експериментальному матеріалі вперше виявлені особливості експресії віментину, десміну, гладеньком'язового актину, цитокератинів 18 та 19 в нирках, сечоводах, сечовому міхурі плодів та новонароджених щурів лінії WAG, що розвивалися в фізіологічних умовах. Уперше доведено, що у плодів та новонароджених вплив негативних чинників у нирках призводить до змін морфо-функціонального стану капсул, паренхіматозного та стромального компонентів, а в сечоводах та сечовому міхурі всіх структурних елементів їхніх шарів. Визначено первинне ушкодження в нирках паренхіми та судин строми. Уперше на експериментальному матеріалі з'ясовані результати впливу різних форм гіпоксії та пролонгованого материнського абдомінального інфекційно-запального процесу. Вперше встановлено, що мінімальним ушкоджуючим ефектом на нирки, сечоводи та сечовий міхур характеризується гостра постнатальна гіпоксія, помірним – хронічна внутрішньоутробна гіпоксія, вираженим – змішана гіпоксія та максимально вираженим – материнський підгострий ешеріхіозний процес. При дослідженні аутопсійного матеріалу отримані дані, що розширюють наявні уявлення щодо макроскопічних, органометричних, гістологічних та морфометричних особливостей нирок плодів та новонароджених від матерів з вагітністю, що ускладнилася залізодефіцитною анемією та прееклампсією. На аутопсійному та експериментальному матеріалі вперше виявлені особливості місцевих імунних

реакцій у нирках, сечоводах, сечовому міхурі плодів та новонароджених, що розвивалися в умовах материнської преєклампсії та залізодефіцитної анемії, гіпоксії, материнського абдомінального пролонгованого інфекційно-запального процесу. Уперше на клінічному та експериментальному матеріалі доведена роль епітеліально-мезенхімальної трансформації в морфогенезі склеротичних змін у нирках, сечоводах, сечовому міхурі плодів та новонароджених, що розвивалися за вивчених форм перинатальної патології.

Теоретичне значення отриманих результатів. Отримані результати можуть лягти в основу розробки нових методів лікування та покращання управління процесом реабілітації новонароджених з патологією органів сечовидільної системи.

Практичне значення результатів дослідження. Одержані дані щодо морфологічних характеристик нирок, сечоводів, сечового міхура плодів та новонароджених від матерів з фізіологічною вагітністю можуть бути використані в навчальному процесі в медичних навчальних закладах на кафедрах анатомії людини, а дані, що розкривають морфологічні особливості нирок, сечоводів, сечового міхура від матерів з ускладненою вагітністю, при навчанні студентів на кафедрах патологічної анатомії, акушерства і гінекології, а також на кафедрах педіатричного профілю.

У ході проведеного дисертаційного дослідження були отримані патенти на корисну модель «Спосіб моделювання внутрішньоутробної гіпоксії з асфіксією новонародженого в пологах» та винахід «Спосіб моделювання внутрішньоутробного інфікування плода та новонародженого як наслідку підгострого інфекційно-запального процесу матері», які рекомендовані для використання в практичній роботі співробітникам наукових лабораторій, науково-дослідних установ.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність Комунального закладу (КЗ) «Дніпропетровське обласне патологоанатомічне бюро», Полтавського обласного патологоанатомічного бюро, патологоанатомічного відділення Комунального неприбуткового підприємства

(КНП) «Міський перинатальний центр» (місто Харків), гінекологічного відділення КНП Харківської обласної ради «Обласний клінічний перинатальний центр», Державного патологоанатомічного центру України (місто Хмельницький), дитячого патологоанатомічного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні Міністерства охорони здоров'я України «ОХМАТДИТ», патологоанатомічного відділення КЗ Київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня», лабораторій протимікробних засобів, клінічної імунології та алергології, нових та маловивчених інфекційних захворювань Державної установи «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України», патологоанатомічного відділення КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», жіночої консультації Ізюмської центральної міської лікарні, КЗ «Запорізьке обласне патологоанатомічне бюро», Обласної комунальної медичної установи «Патологоанатомічне бюро» (Чернівецька область), а також у навчальний процес кафедри патологічної анатомії ХНМУ, кафедри патологічної анатомії і судової медицини Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», кафедри патологічної анатомії медичного інституту Сумського державного університету, кафедри патологічної та топографічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедри патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медичного університету, кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Української медичної стоматологічної академії, кафедри патологічної анатомії Вищого державного навчального закладу «Буковинський державний медичний університет».

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях і авторефераті. Матеріали дисертаційної роботи Мирошніченка М.С. викладені в 57 наукових працях, зокрема, у 27 статтях, з яких 16 надруковані в наукових фахових виданнях України, 10 статей у закордонних наукових періодичних виданнях (Франція, Польща, Грузія, Казахстан, Вірменія, Іран, Російська

Федерация, з яких 6 статей індексуються міжнародною наукометричною базою SCOPUS), у двох розділах колективних монографій, 26 тезах доповідей Всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференцій. Отримано один патент на корисну модель та один патент на винахід.

Опубліковані наукові праці в повній мірі віддзеркалюють обсяг та зміст матеріалу, викладеного у дисертації, одна стаття є одноосібною.

Структура і зміст дисертації. Дисертація оформлена за класичною загальноприйнятою схемою, викладена українською мовою, містить анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалу і методів дослідження, результати власних досліджень, аналіз та обговорення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Дисертація викладена на 485 сторінках стандартного машинописного тексту, містить 105 таблиць, ілюстрована 143 рисунками (з них 58 мікрофотографій, одна макрофотографія). Перелік використаних літературних джерел містить 381 найменування, з яких 316 кирилицею, 65 – латиною.

В анотаціях, які подано українською та англійськими мовами, коротко викладені основні положення дисертаційної роботи.

У вступі сформульовано мету, завдання дослідження, викладено актуальність, наукову новизну та практичну значимість дисертаційної роботи, показано особистий внесок здобувача та рівень оприлюднення результатів роботи.

Розділ 1 (Огляд літератури) складається з п'яти підрозділів, які викладені на 36 сторінках машинописного тексту. У даному розділі автор ґрунтовно аналізує літературні дані, починаючи з питань нормальної ембріології, гістології, анатомії та фізіології органів сечовидільної системи (11 сторінок), закінчуючи питаннями епідеміології та патології органів сечовидільної системи (25 сторінок).

Розділ 2 (Матеріал та методи досліджень) описує матеріал та всі застосовані методи дослідження, які є сучасними, вони адекватні меті дослідження. Окрім цього, автор у цьому розділі детально описує

експериментальні моделі, які використовувались для підтвердження окремих положень дослідження.

Розділ 3. У даному розділі дисертант наводить результати аналізу показників захворюваності й поширеності патології органів сечовидільної системи, дає їм нозологічну характеристику.

Розділ 4. Тут проаналізовані фактори ризику та питання прогнозування патології органів сечовидільної системи шляхом побудови відповідних математичних моделей.

Розділ 5. Цей розділ містить докладний опис морфологічних особливостей органів сечовидільної системи лабораторних щурів за фізіологічних умов.

Розділ 6. Даний розділ присвячений опису результатів морфологічних досліджень при застосуванні моделей різних форм гіпоксії.

Розділ 7. У ньому докладно описані результати морфологічних досліджень при застосуванні моделі підгострого материнського абдомінального інфекційно-запального процесу.

Розділ 8. Цей розділ висвітлює результати морфологічних досліджень органів сечовидільної системи плодів та новонароджених від матерів з фізіологічною вагітністю.

Розділ 9. Тут наведені дані щодо морфологічних особливостей органів сечовидільної системи плодів та новонароджених від матерів, які мали залізодефіцитну анемію вагітних різного ступеня тяжкості.

Розділ 10. У даному розділі представлені результати морфологічних досліджень органів сечовидільної системи плодів та новонароджених від матерів, вагітність яких ускладнилася прееклампсією.

У розділі 11 "Обговорення отриманих результатів" автор докладно викладає основні положення роботи, які засвідчують реалізацію поставленої мети і задач дисертаційної роботи.

Робота закінчується висновками (дванадцять) та практичними рекомендаціями (п'ять), які повністю відображають матеріали дисертації і ґрунтуються на отриманих фактах.

Зауваження та побажання до дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення. Оцінюючи дисертаційну роботу та автореферат Мирошниченко М.С. у цілому позитивно, слід відмітити окремі недоліки:

1. Висновки №№ 3, 4, 7 є надто об'ємними. Варто було спробувати їх викласти більш стисло.
2. Окремі рисунки містять світлини з недостатнім фокусом, наприклад, Рис.5.4, Рис.5.6, Рис.6.2.2., Рис.6.3.4. Хоча варто відзначити, що це не заважає визначенню головних об'єктів ілюстрації.
3. По тексті дисертації містяться окремі невдалі стилістичні вирази.

Вказані недоліки не впливають на загальну високу оцінку рівня дисертації й не піддають сумніву результати, отримані автором.

У плані дискусії до автора дисертації виникло одне запитання:

1. Як автор дисертації вбачає перспективу вивчення вільнорадикальних процесів у різних структурах органів сечовидільної системи при гіпоксії та запаленні в перинатальному періоді розвитку онтогенезу людини, адже гіпоксія та запалення, як відомо, зазвичай викликають інтенсифікацію вільнорадикальних процесів? При цьому, на сьогодні існують інформативні морфологічні методи (гістохімічні, імуногістохімічні, методи хемілюмінесценції), які дозволяють вивчати окремі аспекти вільнорадикальних процесів.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

У найближчій перспективі рекомендується використовувати результати дослідження в підготовці студентів-медиків як на теоретичних, так і на клінічних кафедрах, а також на курсах підвищення кваліфікації лікарів.

У дальній перспективі рекомендується використовувати результати дослідження органів сечовидільної системи для розробки заходів управління

гіпоксичними станами та запальними процесами в перинатальному періоді онтогенезу людини.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Отже, на підставі вивчення рукопису дисертації та автореферату можна зробити висновок, що дисертаційне дослідження Мирошніченка Михайла Сергійовича є самостійною, завершеною науковою працею, яка містить нові науково обґрунтовані результати, які мають важливе теоретичне та практичне значення для медицини, вони в сукупності вирішують актуальну наукову проблему патологоанатомічної діагностики та прогнозування ушкоджень органів сечовидільної системи в перинатальному періоді онтогенезу людини при ускладненій вагітності. Робота відповідає вимогам пункту 10 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р. (зі змінами, внесеними Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 року та №1159 від 30.12.2015 року) та Наказу Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» щодо дисертацій на присудження наукового ступеня доктора наук, а її автор, Мирошніченко Михайло Сергійович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри патологічної анатомії

Вищого державного навчального закладу України

«Буковинський державний медичний університет»

доктор медичних наук, професор

І.С.Давиденко

Підпис доктора медичних наук, професора І.С.Давиденка засвідчую:

Вчений секретар Вищого державного навчального закладу України

«Буковинський державний медичний університет»



І.І.Павлуник